

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik in Marburg/Lahn
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Eine prospektive Langzeitstudie bei
Patienten mit nicht alkoholischer und
nichtdiabetischer Leberzellverfettung
und ihrer Folgezustände

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

KLAUS ASHOLT
aus Brackwede

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik in Marburg/Lahn
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Eine prospektive Langzeitstudie bei
Patienten mit nicht alkoholischer und
nichtdiabetischer Leberzellverfettung
und ihrer Folgezustände

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

KLAUS ASHOLT

aus Brackwede

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Dekan : Prof.Dr.Neurath
Referent : Prof.Dr.S.Massarrat
Coreferent : Prof.Dr.Bode

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung und Problemstellung Allgemeines zu Häufigkeit und Bedeutung der Fettleber	1
Morphologie und Stadieneinteilung der Fettleber	2
Pathophysiologie der Fettleber	4
Klinik der Fettleber	6
Diagnose der Fettleber	7
Problemstellung	7
Material und Methodik	8
Ergebnisse	
Gruppe 1 : Patienten mit ausgeprägter Leberzellverfettung bei der ersten Untersuchung	15
Gruppe 2 : Patienten mit mäßiger Leber- zellverfettung bei der ersten Untersuchung	17
Gruppe 2a : Patienten mit mäßiger Fettleber ohne Diabetes	20
Gruppe 2b : Patienten mit mäßiger Fettleber und später auftretendem Diabetes	22
Änderung der histologischen Ergebnisse	23
Kritik zu Material und Methodik	26
Diskussion	28
Zusammenfassung	31
Literaturverzeichnis	33



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552327_0100

I. Einleitung und Problemstellung

A. Allgemeines zu Häufigkeit und Bedeutung der Fettleber.

Infolge Fehl- und Überernährung bei geringer körperlicher Bewegung und steigenden Konsums, auch von Alkohol, hat in den letzten 20 Jahren die Zahl der Übergewichtigen, der Zuckerkranken und der chronischen Alkoholiker erheblich zugenommen (1,2,6).

Bei Untersuchungen dieser Personengruppen wurde immer häufiger eine Fettleber diagnostiziert. Die Angaben differieren von 10-30, 1% aller Leberpunktierten (2,14,24,41,72). Bedeutung gewinnt die Fettleber dadurch, daß sie bei relativer Symptomenarmut nach manchen Autoren potentiell in eine Zirrhose übergehen kann (16,35,42, 38,41).

Der Übergang der nicht alkoholisch bedingten Leberzellverfettung in eine chronisch-entzündliche Lebererkrankung, besonders zur Zirrhose ist umstritten (9,11,13,15,27,35,41,54,59,64), während der Übergang der alkoholisch bedingten Leberzellverfettung in eine Zirrhose gesichert ist (45,56) und mit Ausmaß, vor Allem aber mit Dauer des Alkoholkonsums in Beziehung steht (2,5,6,8,46). Eine systematisch durchgeführte längerdauernde Studie über Patienten mit gesicherter nicht alkoholischer und nicht diabetischer Fettleber gibt es außer dieser Studie unseres Wissens nicht. Längerdauernde Beobachtungen beschreiben entweder einen Patienten (64), oder es sind im Untersuchungskollektiv auch Alkoholiker enthalten (28).

Allgemein besteht Einmütigkeit darüber, daß das Bild einer Fettleber nach Absetzen der auslösenden Noxe voll reversibel ist (23,30, 35). Kalk berichtet sogar über die vollständige Rückbildung einer

hochaktiven Fettzirrhose nach Absetzen der Noxe(36).

B. Morphologie und Stadieneinteilung der Fettleber.

Man spricht dann von einer Fettleber, wenn der Fettgehalt der Leber infolge einer Stoffwechselstörung auf mehr als 10% des Trockengewichtes der Leber ansteigt (73). Der normale Fettgehalt der Leber liegt bei 6% des Trockengewichtes und erfüllt als Struktur-
fett wesentliche Aufgaben bei Aufbau und Funktion der Leberzelle (22). Steigt der Fettgehalt an, so wird das Fett im Hyaloplasma in Form von kleinen Tröpfchen sichtbar, diese feintropfige Verfettung hat nur eine geringe Bedeutung und ist zudem rasch reversibel (72). Steigt der Fettgehalt weiter an, so kommt es zum Zusammenfließen dieser feinen Fettröpfchen in der Leberzelle und damit zur grobtropfigen Verfettung. Der Zellkern ist dabei an den Rand gedrängt, die Funktionen der Zelle werden jedoch nicht wesentlich beeinflusst. Entwickelt sich dieses Stadium weiter dahin, daß die Zellgrenzen benachbarter Zellen einreißen, dann entwickeln sich sogenannte Fettzysten (73). Thaler unterscheidet je nach Fettverteilung innerhalb der Leber in "disseminierte, zonale und diffuse Leberzellverfettung". In dieser Einteilung stellt die disseminierte und zonale Verfettung die leichteste Form der Leberverfettung dar, die diffuse Verfettung den schwersten Grad (75). Es läßt sich jedoch nach der Form des Verteilungsmusters nicht auf die Ätiologie schließen, ebensowenig läßt der Schweregrad der Verfettung einen Rückschluß auf die auslösende Noxe zu (77).

Thaler teilt weiter den Schweregrad einer Leberverfettung nach dem flächenmäßig geschätzten prozentualen Fettgehalt wie folgt ein:

bis 6% Fettgehalt	= keine Verfettung
10 - 25% Fettgehalt	= mäßige Verfettung
über 25% Fettgehalt	= ausgeprägte Verfettung

Kalk spricht dagegen erst von einer Fettleber, wenn 50% der Leberzellen Fettvakuolen enthalten (35).

Wenn eine Fettleber sehr lange besteht und die einwirkende Noxe nicht beseitigt wird, dann treten erste mesenchymale Reaktionen in der Leber auf (7,35,83). In dem weiteren Verlauf kann die Fettleber dann in eine Zirrhose übergehen. Kalk (35) teilt daher die Fettleber in folgende Stadien ein:

- Stadium I : reine Verfettung ohne mesenchymale Reaktion
- Stadium II : Verfettung und entzündliche Reaktionen in den periportalten Feldern
- Stadium III : Einbruch der entzündlichen Reaktionen in die Leberläppchen und Auftreten von Umbauzeichen = Zirrhose

Es gibt zwei Theorien, die diesen Übergang der Fettleber in die Zirrhose zu erklären versuchen:

1. In den verfetteten Leberzellarealen kommt es zu umschriebenen zentro-lobulären Nekrosen mit Umwandlung in bindegewebige Anteile (47): ähnlich der Zirrhose nach Hepatitis (73).
2. Ausgehend von den periportalten Feldern kommt es nach Bindegewebsvermehrung mit Rundzellinfiltraten zu Einbrüchen in die Läppchen und damit zur Zirrhose (35). Jedoch hält Kalk auch dieses Stadium immer noch für reversibel (35).

Im Allgemeinen ist zu sagen, daß alle Stadien der Leberzellver-

fettung eingeteilt nach Thaler die Funktionen der Leberzelle nur wenig stören (73), und daß jede Fettleber nach Ausschaltung der Noxe voll reversibel ist (2,23,30,35,36,42,76).

C. Pathophysiologie der Fettleber

Die Leber nimmt eine zentrale Stellung in der Energieversorgung des Organismus ein. Die ihr zugeführten Triglyceride werden in Glycerin und Fettsäuren gespalten. Die somit gewonnenen Fettsäuren können verschieden verstoffwechselt werden: Oxydativer Abbau, Einbau in Phospholipide, Bildung von Cholesterinester und schließlich wieder aufbau von Triglyceriden (23,43,72).

Die Triglyceride können zu Lipoproteinen umgewandelt werden und in die peripheren Fettdepots gelangen, wo sie wieder als Triglyceride gespeichert werden (23). Bei erhöhtem Angebot kann die Leber allerdings auch selber Triglyceride speichern (23). Die ätiologischen Faktoren bei der Entstehung einer Fettleber können an verschiedenen Stellen in den Triglyceridstoffwechsel eingreifen, sie sind hier ihrer Häufigkeit nach gegliedert:

1. Alkohol: Wird dem Körper Alkohol zugeführt, so bewirkt dieser eine gesteigerte Mobilisation von Fettsäuren im peripheren Fettgewebe und nachfolgende Einlagerung in die Leber. Der Alkohol bewirkt in der Leber selbst, daß die Fettsäuresynthese und Veresterung verstärkt und die Abgabe von beta-Lipoproteinen vermindert werden (4,23). Der chronische Alkoholabusus wird von den meisten Autoren für die Hauptursache einer Fettleber gehalten. Die angegebenen Zahlen von Fettleberkranken

mit chronischem Alkoholabusus schwanken zwischen 33 und 52% (1,6,23,24,63,74,76). In vielen Fällen ist jedoch der Alkoholabusus mit einer Fehlernährung bzw. mit einem Eiweißmangel gekoppelt, so daß der Alkohol nicht allein zur Leberverfettung führt.

2. Diabetes mellitus: Der Insulinmangel bewirkt eine verstärkte Lipolyse mit vermehrtem Angebot von Fettsäuren an die Leber. Die Aufnahme von beta-Lipoproteinen wird gleichzeitig vermindert (23,66). Angaben in der Literatur über die diabetische Fettleber schwanken beträchtlich, es werden zwischen 4,2 und 46% genannt (8,14,23,24,35,36,60,76). Da der Diabetes allerdings häufig mit einer Übergewichtigkeit des Patienten einhergeht, ist die diabetische Bedeutung zur Ätiologie einer Fettleber noch nicht geklärt, und so glauben einige Autoren, daß der Diabetes allein nicht zur Leberverfettung führt (3,14,39,68,80).

3. Adipositas: Bei einem Überangebot von Kohlenhydraten ist die Triglyceridsynthese in der Leber so groß, daß eine entsprechende Verwertung (oxydativer Abbau) nicht mehr möglich ist (19,32,42). Ebenso führt auch ein Überangebot an Fett oder Eiweiß zu einer Fettleber. So findet man bei Adipösen häufig eine Fettleber (2,14,16,23,24,35).

Fehlt das Transportprotein zur Bildung des Lipoproteins, wie z.B. bei Proteinmangel (Hunger, Fehlernährung), bei Toxineinwirkungen

(z.B. Tetrachlorkohlenstoff), wie auch bei der medikamentösen Fettleber nach Tetracyclinen und Corticosteroiden, so kommt es ebenfalls zu einer Erhöhung des Triglyceridgehaltes in der Leberzelle (23,43,69,72). Hinter den ersten drei Punkten stehen die anderen ätiologischen Faktoren, wie Mangelernährung und Toxineinwirkung (16), wie Tetrachlorkohlenstoff (23,30), Tetracycline (23) und Corticoide (19,23) in der Häufigkeit weit zurück. Ebenso wird über die Entwicklung einer Fettleber nach Darmbypassoperationen wegen der Behandlung der Adipositas (29), in der Schwangerschaft (58), nach Gabe von D-Galaktosamine (53), sowie bei Tuberkulose, chronischen Eiterungen und Infekten berichtet (55). Eine Hepatitis als Ursache für die Entstehung einer Fettleber schließt Thaler aus (70). Es wurde auch über eine starke Häufung von Fettlebern bei Gichtpatienten berichtet (27,55). Henneke sieht diese Fettlebern als Folge des in hohem Maße gestörten Stoffwechsels (27). Allerdings ist ja auch die Gicht wie die Fettleber eine Wohlstandskrankheit, so daß auch hier die Ätiologie möglicherweise mit Übergewicht zusammenhängt. Die Fettleber hat, wie man weiß, keine einheitliche Ätiologie, sondern die oben genannten Ursachen können einzeln oder in Verbindung miteinander vorliegen (1,2,3,4,6,9,18,23,58).

E. Klinik der Fettleber

a) Symptome

Die Beschwerden, über die Patienten mit einer Fettleber klagen, sind meistens uncharakteristisch und allgemeiner Natur. Neben Druck- und Völlegefühl im rechten Oberbauch, Blähungen, Aufstos-

sen und Übelkeit finden sich Leistungsschwäche, Müdigkeit und Stuhlunregelmäßigkeiten (5,23,36,49,3,81,83).

Das führende Symptom ist für viele Autoren die Hepatomegalie. Bis 85% der Fettleberkranken zeigen klinisch eine vergrößerte Leber (5,23,36,81). Findet man Gefäßspinnen, Palmaerythem oder eine Dupuytren'sche Kontraktur, so handelt es sich gewöhnlich um eine fortgeschrittene Lebererkrankung im Sinne einer Zirrhose (6,51). Martini schreibt, daß gewöhnlich Leberhautzeichen nur bei Alkoholikern mit Leberzirrhose zu finden sind, allerdings gäbe es diese auch bei reiner alkoholisch bedingter Fettleber (51). Auch Rösch berichtet über Hautzeichen bei Fettleber (60).

F. Diagnose der Fettleber

Wenn auf Grund des klinischen Befundes der Verdacht auf eine Fettleber besteht, so kann die Diagnose letztlich mit Sicherheit nur durch eine Leberbiopsie gestellt werden (17,18,21,57,81). So kann auch gleichzeitig der Grad der Verfettung und ein möglicher Übergang in eine Zirrhose festgestellt werden. Ebenso kann man hier bei Auftreten von Mallory-Körpern mit einiger Wahrscheinlichkeit auf eine alkoholische Genese schließen (65). Während über die Bewertung der Leberpunktion in der Diagnostik der Fettleber Einmütigkeit besteht, wird der Wert eines Leberszintigramms unterschiedlich beurteilt (10,50).

G. Problemstellung

An Hand eines früher einmal ausgewählten Patientenkollektivs (33, 49,62) mit histologisch gesicherter Fettleber nicht alkoholischer und nicht diabetischer Genese soll der Verlauf der Erkrankung über

mehrere Jahre mit Hilfe klinischer, szintigraphischer und histologischer Befunde verfolgt und kontrolliert werden. Es war bei den vorausgegangenen Untersuchungen in keinem Fall auch nach fünfjähriger Beobachtungsdauer zur Ausbildung einer chronisch-entzündlichen Lebererkrankung bzw. zur Zirrhose gekommen.

Folgende Punkte wurden besonders beachtet:

1. Wie hat sich das histologische Bild im Vergleich zu den vorangegangenen Punktionen verändert? Hat sich eine chronisch-entzündliche Erkrankung in Richtung zur Zirrhose entwickelt?
2. Wie haben sich die Laborwerte im weiteren Verlauf gegenüber den früher angegebenen Werten (33,49,62) verändert?
3. Hat sich im Verlauf der weiteren Beobachtungszeit die Möglichkeit bestätigt, daß sich auf Grund einer jahrelang bestehenden Fettleber ein latenter oder manifester Diabetes mellitus entwickelt hat?

II. Material und Methodik

Das Material für diese Arbeit bildet ein Patientenkollektiv, welches vor einigen Jahren ausgewählt wurde (33,49,62). Das Krankengut wurde wie unten beschrieben in zwei zeitlichen Perioden verfolgt:

In der Zeit vom 1.1.1964 bis 31.10.1968 wurden in der medizinischen Poliklinik und der medizinischen Klinik der Universität Marburg 424 Patienten (156 weiblich und 268 männlich) mit einer gesicherten Leberzellverfettung beobachtet. 353 Patienten hatten nach histologischer Beurteilung eine mäßig bis ausgeprägte Leberzellverfettung, der Rest hatte nur eine geringe Leberzell-

verfettung. Ein zirrhotischer Umbau wurde bei keinem von diesen Patienten histologisch verifiziert. Hinsichtlich der Ursachen der Fettleber wurden die 353 Patienten auf Grund von anamnestischen Daten und Labordaten aus den Krankengeschichten wie folgt aufgeteilt:

Alkoholiker (regelmäßige Trinker)	: 38 Fälle (= 10%)
manifeste Diabetes mellitus	: 91 Fälle (= 25,3%)
weitere Begleiterkrankungen	: 181 Fälle (= 51,7%)
(Adipositas, Cholelithiasis, Hyperlipidämie etc.)	

In den früheren Untersuchungen (33,49,62) beschränkte man sich auf die letztgenannte Gruppe von 181 Patienten, die mit 51,7% am gesamten Krankengut prozentual die höchste Gruppe darstellte. Bei der ersten Untersuchung folgten durchschnittlich drei Jahre nach der ersten Leberpunktion 103 Patienten der Aufforderung, sich einer ambulanten Untersuchung zu unterziehen. Während dieser Untersuchung wurde festgestellt, daß 11 von ihnen retrospektiv noch als Alkoholiker anzusehen waren und deshalb aus dem Kollektiv ausgeschlossen werden mußten. 2/3 aller Patienten tranken kaum oder weniger als 15 g Alkohol täglich (1 Flasche Bier), 10% tranken etwas mehr, jedoch weniger als 70 g pro Tag. Bei 56 von diesen 92 Patienten ließ sich nach einer Beobachtungszeit von $40,8 \pm 7,3$ Monaten erneut eine Leberpunktion und eine klinische sowie laborchemische Untersuchung durchführen (49,62).

In der zweiten Verlaufsstudie etwa fünf Jahre nach der ersten Leberpunktion wurden die oben angeführten Patienten erneut zu

einer ambulanten Untersuchung einbestellt, 65 von ihnen konnten wiederum untersucht werden (49,62). In dieser vorliegenden Studie konnten von den in der vorgenannten Studie erfassten alle Patienten mit erstmalig nachgewiesener ausgeprägter Fettleber (n=20) und nahezu alle Patienten mit erstmalig nachgewiesener mäßiger Fettleber (n=25) nach weiteren zwei Jahren ein weiteres Mal untersucht werden. Es handelte sich jetzt um 45 Personen, 22 von ihnen wurden erneut leberpunktiert, bei 28 Patienten wurde ein Leber-Milz Szintigramm durchgeführt. Auf Patienten mit nachgewiesener geringer Leberzellverfettung haben wir bei dieser Untersuchung verzichtet. Von den 20 Patienten, die wir nicht untersuchen konnten, waren inzwischen 4 verstorben, 5 hielten die Behandlung durch ihren Hausarzt für ausreichend, 3 waren weit verzogen, der Rest hat trotz mehrmaligen Anschreibens überhaupt nicht reagiert. Wie oben beschrieben, haben wir besonderen Wert darauf gelegt, alle Patienten mit nachgewiesener ausgeprägter Fettleber zu erfassen. Sämtliche 20 Patienten mit ausgeprägter Fettleber, die in der letzten Studie erschienen waren, konnten erneut untersucht werden. Der Rest des Kollektivs bestand aus Patienten mit nachgewiesener mäßiger Leberzellverfettung. Die Patienten wurden in zwei Hauptgruppen eingeteilt:

Gruppe 1: Diese Gruppe umfasst 20 Patienten, die bei der ersten Punktion zu Beginn der Studie eine ausgeprägte Leberzellverfettung zeigten und die noch einmal nach $37,9 \pm 15,7$ Monaten, nach $61 \pm 15,7$ Monaten, sowie jetzt nach $91,1 \pm 17,1$ Monaten zu einer Nachuntersuchung er-

schiene. Die kürzeste Beobachtungsdauer betrug 70 Monate, die längste 134 Monate. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug $55,8 \pm 12,5$ Jahre. Der jüngste Patient war 36 Jahre, der älteste 76 Jahre alt. Es handelte sich um 13 Männer und 7 Frauen. Die Hälfte von ihnen erklärte sich mit einer erneuten Leberpunktion einverstanden, die übrige Hälfte lehnte eine Leberpunktion ab.

Gruppe 2 : Diese Gruppe umfasst 25 Patienten, die bei der ersten Leberpunktion eine mäßige Leberzellverfettung zeigten und die noch einmal nach 37 ± 16 Monaten, nach 61 ± 16 Monaten, sowie jetzt nach 88 ± 20 Monaten zu einer Nachuntersuchung erschienen. Die kürzeste Beobachtungsdauer betrug 78 Monate, die längste 127 Monate. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug $55 \pm 12,8$ Jahre! Der jüngste Patient war 32 Jahre, der älteste 81 Jahre alt. Es handelt sich um 18 Männer und 7 Frauen.

Alle Patienten wurden klinisch untersucht. Die Übergewichtigkeit wurde nach dem Durchschnittsgewicht der Bevölkerung nach " Build and Blood Pressure Study " in Anlehnung an die Geigy-Tabellen prozentual errechnet (82). An Laboruntersuchungen wurden durchgeführt:

Bestimmung von Bilirubin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), jeweils mit der Testpackung der Fa. Boehringer, Mannheim, alkalische Phosphatase (AP), bis 1967 nach Bessey-Lowry und danach mit der Testpackung der

Fa. Boehringer, Bromsulphthaleinretention (BSP) nach 45 Minuten nach der Injektion von 5 mg pro 10 kg Körpergewicht, Cholesterin, Triglyceride, Elektrolyse, Nüchternblutzucker (NBZ), sowie die Errechnung des Glucoseassimilationskoeffizienten (K), errechnet nach Conard, nach intravenöser Injektion von 25 g Glucose (11). Die Errechnung beruht auf Blutentnahmen 15, 30, 45 und 60 Minuten nach der Injektion.

Die Bewertung der Laborergebnisse sieht folgende obere Grenzwerte:

NBZ	100 mg%
K-Wert	1,2 und höher (Normbereich) 1,2 - 1,0 (Grenzbereich) weniger als 1,0 pathologischer Bereich
GOT	12,0 mU/ml
GPT	12,0 mU/ml
AP	40 mU/ml
Bilirubin	1,0 mg%
Cholesterin	270 mg%
Triglyceride	260 mg%

Die Berechnung der Mittelwerte sowie Standardabweichungen wurden mit dem Tischkomputer "Model 10 Kalkulator Hewlett Packard" durchgeführt. Die Beurteilung des Grades der Leberzellverfettung erfolgte wie in der vorangegangenen Studie nach folgenden Kriterien:

- 5 - 10% Fettgehalt (histol.geschätzt) = geringgradig
- 10 - 30% Fettgehalt (" ") = mäßiggradig
- über 30% Fettgehalt (" ") = ausgeprägt

Ferner wurde geachtet auf eine mögliche Siderose und deren Ausmaß,

auf Glykogenkerne und Ausmaß einer mesenchymalen Reaktion, sowie auf Mallory-Körper.

Es wurde bei 10 Patienten der Gruppe 1 und bei 18 Patienten der Gruppe 2 ein Leber-Milz-Szintigramm nach Injektion von 2 mCi ^{99m}Tc -Schwefelkolloid angefertigt. Der größte cranio-caudale Durchmesser des rechten und des linken Leberlappens sowie das Milzgewicht wurden szintigraphisch bestimmt (Prof. Dr. K. Joseph, Nuclearmedizinische Klinik der Philipps-Universität Marburg).

III. Ergebnisse

Gruppe 1: Patienten mit ausgeprägter Leberzellverfettung bei der ersten Punktion (n=20)

Bei der Frage der beruflichen Tätigkeit dieser 20 untersuchten Patienten ergab sich folgendes Bild:

Hausfrauen	: 7 Personen
Arbeiter	: 2 Personen
Angestellte	: 8 Personen
Rentner	: 3 Personen

Alle Patienten wurden auch bei dieser Untersuchung nach ihrem Alkoholkonsum befragt, dabei ergab sich folgendes Bild. Die Alkoholmenge wurde wie in den vorangegangenen Studien in Gramm nach Thaler bestimmt:

kaum Alkohol	: 10 Personen
unter 15 g/die	: 4 Personen
15 - 30 g/die	: 3 Personen
30 - 50 g/die	: 3 Personen

11 Personen dieser Gruppe gaben überhaupt keine Beschwer-

den an, die Beschwerden der übrigen Patienten gliedern sich folgendermaßen auf:

gelegentliches Völlegefühl	: 6 Personen
abhängig vom Essen	
geleg. Druckgefühl im re.Oberbauch,	: 3 Personen
unabhängig vom Essen	
Meteorismus	: 3 Personen
Übergewicht von 10% und mehr	: 12 Personen

Während der gesamten Beobachtungszeit hat sich das Übergewicht dieser Patienten kaum verändert (Tab.1).

Ebenfalls blieb die Zahl der Patienten mit einem Übergewicht von mehr als 20% praktisch konstant.

Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen:

In der Tabelle 1 sind die Durchschnittswerte aller Laboruntersuchungen zu allen vier Beobachtungszeitpunkten:

Tabelle 1 (n=20) : Patienten mit ausgeprägter Leberzellverfettung
bei der ersten Untersuchung

	z.zt.d.l. Punktion	nach 38 ⁺¹⁶ Monaten	nach 66 ⁺¹⁸ Monaten	nach 91 ⁺¹⁷ Monaten
prozentual. Übergewicht	17,4 $\pm$ 11	13,2 $\pm$ 8,3	16,6 $\pm$ 8,7	18,4 $\pm$ 12,6
Zahl der Patienten mit "G vor mehr als 20%	7	4	9	8
NBZ	90 $\pm$ 13	89 $\pm$ 25	83 $\pm$ 12	87 $\pm$ 13
Zahl der Pat. mit NBZ von mehr als 100 mg%	5	7	2	2
GAK	-	1,28 $\pm$ 0,38	1,41 $\pm$ 0,53	1,33 $\pm$ 0,34
Zahl der Pat. mit K kleiner als 1,1	8	8	7	5
GOT	17 $\pm$ 6	10 $\pm$ 3	11 $\pm$ 4	6,4 $\pm$ 3,4
GPT	19 $\pm$ 12	9 $\pm$ 3	10 $\pm$ 4	9,7 $\pm$ 4,6
BSP	0,64 $\pm$ 0,4	0,55 $\pm$ 0,30	0,87 $\pm$ 0,45	0,62 $\pm$ 0,38
Zahl der Pat. mit BSP größer als 0,5 mg%	14	9	15	12
Bilirubin	0,87 $\pm$ 0,34	0,6 $\pm$ 0,27	0,62 $\pm$ 0,3	0,68 $\pm$ 0,22
Cholesterin	228 $\pm$ 50	244 $\pm$ 58	260 $\pm$ 68	240 $\pm$ 47
Gamma-Globu- lin (rel. %)			18,1 $\pm$ 3,3	15,9 $\pm$ 4,9

Szintigraphische Untersuchung: n = 10

	nach 66 $\pm$ 18 Monaten	nach 91 $\pm$ 17 Monaten
cranio-caudaler Durchmesser des re. Leberlappens (cm)	16,1 $\pm$ 2,3	17,5 $\pm$ 4,9
cranio-caudaler Durchmesser des li. Leberlappens (cm)	8,8 $\pm$ 1,7	8,9 $\pm$ 1,4
geschätztes Milzgewicht (g)		132 $\pm$ 95

Vergleich 1. und 2. BSP-Wert $p < 0,05$ (signifikant)

1. und 2. Cholesterinwert $p > 0,05$ (nicht signifikant)

Eine wesentliche Änderung des Nüchternblutzuckers, des Glucose-assimilationskoeffizienten und des Bilirubinwertes traten nicht auf. Die Aktivität der Transaminasen, welche zur Zeit der ersten Leberpunktion erhöht war, fiel bereits während der ersten Beobachtungsperiode, d.h. nach 38 Monaten auf Normwerte zurück und blieb während der weiteren Beobachtungszeit von 53 Monaten im Normbereich. Es ist möglich, daß die Einweisung zur Leberpunktion bei der ersten Untersuchung durch die erhöhten Transaminasen bedingt war, welche jedoch nicht mit der Fettleber in Beziehung standen, sondern Ausdruck einer Mitreaktion der Leber im Rahmen einer anderen Krankheit (wie z.B. Virusinfekt) war. Ein manifester Diabetes mellitus trat in zwei Fällen auf, beide Male betrug der K-Wert 0,86, der Nüchternblutzucker 110mg%. Beide Patienten hatten in den vorangegangenen Untersuchungen weder einen erhöhten Nüchternblutzucker, noch einen pathologischen oder verdächtigen K-Wert gezeigt.

Gruppe 2: Patienten mit mäßiger Leberzellverfettung bei der ersten Punktion (n=25)

Bei der Frage der beruflichen Tätigkeit dieser 25 untersuchten Personen ergab sich hier folgendes Bild:

Hausfrauen	: 4 Personen
Arbeiter	: 10 Personen
Angestellte	: 5 Personen
Kraftfahrer	: 1 Person
Rentner	: 4 Personen
Beamte	: 1 Person

Alle diese Patienten wurden auch bei dieser Untersuchung nach ihrem Alkoholkonsum befragt, es ergab sich folgendes Bild:

kaum Alkohol	: 8 Personen
bis 15 g/die	: 6 Personen
15 - 30 g/die	: 4 Personen
30 - 50 g/die	: 7 Personen

Von diesen Patienten waren 10 völlig beschwerdefrei.

Der Rest gab die folgenden Beschwerden an:

geleg. Völlegefühl	: 3 Personen
abhängig vom Essen	
geleg. Druckgefühl im re. Oberbauch,	: 4 Personen
unabhängig vom Essen	
Meteorismus	: 7 Personen
Sodbrennen	: 9 Personen

Während der Beobachtungszeit von insgesamt 56 ± 13 Monaten seit der ersten Punktion hat sich das Übergewicht von ursprünglich $6,5 \pm 15,1\%$ nach $14,2 \pm 12,4\%$ signifikant verändert. Die Zahl der Übergewichtigen mit mehr als 20% Übergewicht betrug jetzt wieder wie bei der ersten Untersuchung 4, nachdem sie Zwischenzeitlich bei der zweiten und dritten Untersuchung 5 und 8 betragen hatte. Von den 25 Patienten dieser Gruppe hatten jetzt 7 einen Nüchternblutzucker von mehr als 100 mg%. Bei dreien von ihnen war der K-Wert unter 1,0, fiel somit also eindeutig pathologisch aus, bei drei Patienten lag er unter 1,2 und über 1,0, also im verdächtigen Bereich, lediglich bei einem Patienten lag er über 1,2, nämlich bei 1,41.

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Untersuchungsergebnisse dieser Gruppe.

Tabelle 2 (n=25) : Patienten mit mäßiger Leberzellverfettung bei der ersten Untersuchung

	z.Zt.d.l. Punktion	nach 38 [±] 16 Monaten	nach 61 [±] 16 Monaten	nach 88 [±] 20 Monaten
prozentual. Übergewicht	6,5 $\pm$ 15,1	13,3 $\pm$ 11	12,8 $\pm$ 12,3	14,2 $\pm$ 12,4
Zahl der Pa- tienten mit ÜG von mehr als 20%	4	5	8	4
NEZ	85 $\pm$ 8	94 $\pm$ 14	87 $\pm$ 13	97 $\pm$ 26
Zahl der Pat. mit NEZ von mehr als 100 mg%	2	10	3	7
K-Wert		1,33 $\pm$ 0,5	1,39 $\pm$ 0,67	1,15 $\pm$ 0,22
Zahl der Pat. mit K kleiner als 1,1		11	11	15
GOT	17 $\pm$ 6	12 $\pm$ 5	14 $\pm$ 9	7,8 $\pm$ 5,1
GPT	15 $\pm$ 9	11 $\pm$ 7	11 $\pm$ 7	10 $\pm$ 6
BSP	0,54 $\pm$ 0,32	0,57 $\pm$ 0,26	0,83 $\pm$ 0,43	0,67 $\pm$ 0,31
Zahl der Pat. mit BSP größer als 0,5 mg%	10	14	16	18
Bilirubin	0,67 $\pm$ 0,64	0,66 $\pm$ 0,20	0,62 $\pm$ 0,34	0,79 $\pm$ 0,38
Cholesterin	223 $\pm$ 56	259 $\pm$ 20	267 $\pm$ 50	254 $\pm$ 52
gamma-Globulin (rel %)			18,5 $\pm$ 2,7	17,8 $\pm$ 3,3

Szintigraphische Untersuchung: n = 18

	nach 61 $\pm$ 16 Monaten	nach 88 $\pm$ 20 Monaten
cranio-caudaler Durchmesser des re. Leberlappens (cm)	18 $\pm$ 2,7	16,6 $\pm$ 1,7
cranio-caudaler Durchmesser des li. Leberlappens (cm)	9,8 $\pm$ 2,0	8,9 $\pm$ 2,4
geschätztes Milzgewicht (g)		132 $\pm$ 77,9

- Signifikanzen: 1. und 4. BSP-Wert: $p > 0,05$ (nicht signifikant)
 2. und 3. BSP-Wert: $p < 0,05$ (signifikant)
 1. und 2. Cholesterin-Wert: $p < 0,05$ (signifikant)
 2. und 3. Cholesterin-Wert: $p > 0,05$ (nicht signifi-
 kant)

Da, wie schon oben erwähnt, von dieser Patientengruppe mit mäßiger Leberzellverfettung während der Beobachtungszeit sieben an einem Diabetes mellitus erkrankt waren, wurden in den folgenden beiden Tabellen die Laborwerte der Patienten, die nicht an Diabetes mellitus erkrankt waren, mit denen der Diabetiker verglichen. Es fiel auf, daß die Diabetiker im Schnitt 5,2 Jahre älter waren, als die Nichtdiabetiker. Der durchschnittliche BSP-Retentionswert war bei der Gruppe 2b (n=7) von vornherein bis zum Schluß der Beobachtungsperiode höher als bei der ersten Gruppe ohne Diabetes mellitus, der höchste Nüchternblutzucker bei diesen sieben Patienten betrug 200 mg%, der niedrigste 104 mg%. Ansonsten war lediglich das Cholesterin um 48 mg% höher als bei der Nichtdiabetikern, $p = 0,025$ signifikant. Darüberhinaus ließen sich keine eindeutigen Unterschiede feststellen.

Werte der Gruppe 2a (n=18): Patienten mit mäßiger Fettleber
ohne Diabetes

	z.Zt.d.l. Punktion	nach 38 [±] 16 Monaten	nach 61 [±] 16 Monaten	nach 88 [±] 20 Monaten
Alter	47 [±] 13,6	51 [±] 13,8	52,7 [±] 14,6	54,5 [±] 14,1
prozentual. Übergewicht	13,1 [±] 9,5	13,6 [±] 9	13,6 [±] 11,1	14 [±] 13,4
Zahl der Pat. mit ÜG von mehr als 20%	5	4	4	4
NBZ	83 [±] 8	95 [±] 16	85 [±] 8	87 [±] 8
Zahl der Pat. mit NBZ von mehr als 100mg%	0	6	1	0
K-Wert		1,25 [±] 0,41	1,29 [±] 0,38	1,26 [±] 0,28
Zahl der Pat. mit K kleiner als 1,1		6	5	4
GOT	21 [±] 15	14 [±] 6	18 [±] 14	8 [±] 6
GPT	20 [±] 13	13 [±] 9	15 [±] 16	9 [±] 6
BSP	0,53 [±] 0,25	0,55 [±] 0,23	0,86 [±] 0,38	0,61 [±] 0,26
Zahl der Pat. mit BSP größer als 0,5 mg%	8	10	13	11
Cholesterin	235 [±] 47	241 [±] 50	270 [±] 46	244 [±] 52
gamma-Globulin			18,5 [±] 2,7	17,8 [±] 3,3

Scintigraphische Untersuchungen: n = 12

cranio-caudaler Durchmesser des re. Leberlappens (cm)	16,6 [±] 1,7
cranio-caudaler Durchmesser des li. Leberlappens (cm)	8,95 [±] 2,4
geschätztes Milzgewicht (g)	132 [±] 78

Signifikanzen: 1. und 4. Cholesterinwert $p > 0,05$ (nicht signifikant)

Werte der Gruppe 2b (n=7): Patienten mit mäßiger Fettleber und mit später auftretendem Diabetes

	z.Zt.d.1. Punktion	nach 38 [±] 16 Monaten	nach 61 [±] 16 Monaten	nach 88 [±] 20 Monaten
Alter	52,1 $\pm$ 9,2	55,5 $\pm$ 9,5	57,5 $\pm$ 9,5	59,7 $\pm$ 9,5
prozentual. Übergewicht	14,5 $\pm$ 12,8	18,4 $\pm$ 12,9	20,7 $\pm$ 12,3	20,3 $\pm$ 14,7
Zahl der Pat. mit ÜG von mehr als 20%	1	3	3	1
NBZ	90 $\pm$ 7	101 $\pm$ 13	89 $\pm$ 9,7	128 $\pm$ 32
Zahl der Pat. mit NBZ von mehr als 100 mg%	1	4	1	7
K-Wert		1,38 $\pm$ 0,37	1,22 $\pm$ 0,32	1,05 $\pm$ 0,2
Zahl der Pat. mit K kleiner als 1,1		1	3	4
GOT	12 $\pm$ 6	10 $\pm$ 3	13 $\pm$ 5	7 $\pm$ 4
GPT	12 $\pm$ 6	8 $\pm$ 2	10 $\pm$ 5	13 $\pm$ 4
BSP	0,77 $\pm$ 0,44	0,71 $\pm$ 0,29	1,05 $\pm$ 3,8	0,83 $\pm$ 0,36
Zahl der Pat. mit BSP größer als 0,5 mg%	5	5	7	7
Cholesterin	241 $\pm$ 65	292 $\pm$ 59	270 $\pm$ 57	293 $\pm$ 41
gamma-Globulin (rel.%)			19,7 $\pm$ 2	17,7 $\pm$ 3,1

Scintigraphische Untersuchung: n = 6

cranio-caudaler Durchmesser des re. Leberlappens (cm)	16,7 $\pm$ 1,3
cranio-caudaler Durchmesser des li. Leberlappens (cm)	9,0 $\pm$ 1,6
geschätztes Milzgewicht (g)	115 $\pm$ 13

Signifikanzen: 1. und 4. Cholesterinwert $p > 0,05$ (nicht signifikant)
 4. Cholesterinwert der Gruppe mit mäßiger Fettleber
 ohne Diabetes und 4. Cholesterinwert der Gruppe mit
 mäßiger Fettleber und Diabetes, hierbei beträgt
 $p < 0,05$ (signifikant)

Die folgende Zeichnung gibt die Veränderungen des histologischen Bildes des Leberpunktates im Vergleich mit den früheren Punktions-
 ergebnissen bei 22 Patienten wieder. Diese 22 Patienten gliedern
 sich wie folgt auf: 10 Patienten, die bei der ersten Punktion
 eine ausgeprägte Fettleber aufgewiesen hatten, 9 Patienten, die
 bei der ersten Punktion eine mäßige Fettleber hatten und keinen
 Diabetes mellitus entwickelt hatten, sowie 3 Patienten, die eben-
 falls ursprünglich eine mäßige Fettleber hatten, und jetzt Diabe-
 tiker geworden waren. Hinweise auf einen zirrhotischen Umbau
 wurden bei keinem Patienten beobachtet, bei 2 Patienten mit aus-
 geprägter Leberzellverfettung ist es zur Bildung einer peripor-
 talen Fibrose während der letzten Beobachtungszeit gekommen. Bei
 zwei Patienten waren zum Zeitpunkt dieser letzten Punktion Mallory-
 Körperchen nachweisbar. Der Alkoholkonsum beider Patienten über-
 schritt nicht die von uns in der Methodik beschriebene Grenze.
 Die histologischen Präparate wurden von einem einzigen Untersu-
 cher beurteilt. Die folgenden Tabellen geben die Beurteilung des
 histologischen Bildes der Leberpunktate im Vergleich mit den
 früheren Punktionsergebnissen bei 22 Patienten wieder. Herrn Prof.
 Dr. P. Schmitz-Moormann, Pathologisches Institut der Universität
 Marburg danke ich für die histologische Beurteilung der Präpa-
 rate.

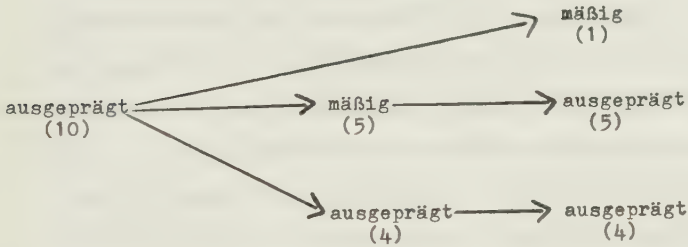
Verlauf der histologischen Befunde der Leberpunktate bei Patienten mit ausgeprägter Fettleber (n=10)

	z.Zt.d.1. Punktion	nach 35 [±] 16 Monaten	nach 85 [±] 17 Monaten
intra lob.Fibrose	0	0	1
periport.Fibrose	3	3	5
Siderose in:			
Kupfer'schen Zellen	0	0	0
Hepatozyten	1	1	2
beiden	3	2	5
Kernglykogen	0	0	2
Mallorykörper	0	0	0

Verlauf der histologischen Befunde der Leberpunktate bei Patienten mit mäßiger Fettleber (n=12)

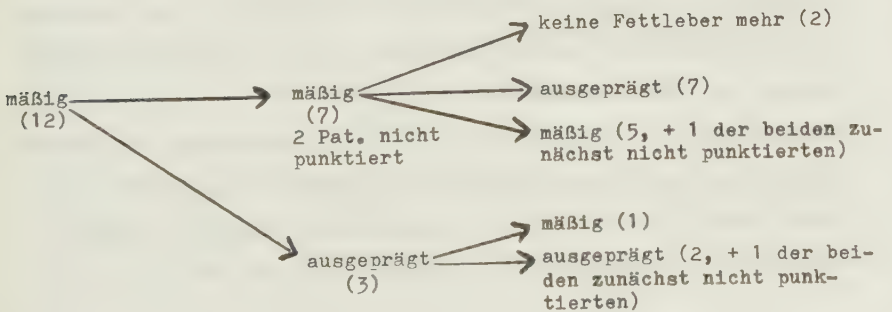
	z.Zt.d.1. Punktion	nach 38 [±] 16 Monaten	nach 88 [±] 20 Monaten
intra lob.Fibrose	2	2	2
periport.Fibrose	2	2	1
Siderose in:			
Kupfer'schen Zellen	0	1	0
Hepatozyten	0	1	1
beiden	0	1	4
Kernglykogen	2	2	3
Mallorykörper	0	0	2

Änderung des Grades der Leberzellverfettung bei Patienten mit
nachgewiesener ausgeprägter Verfettung



Eine Patientin zeigte bei der ersten Untersuchung eine ausgeprägte Fettleber, ließ sich beim zweiten Mal nicht punktieren, konnte aber bei der letzten Untersuchung erneut punktiert werden. Sie zeigte jetzt eine mäßige Fettleber. Diese Patientin ist durch den durchgezogenen direkten Pfeil gekennzeichnet.

Änderung des Grades der Leberzellverfettung bei Patienten mit
nachgewiesener mäßiger Verfettung



Kritik zu Material und Methodik

Patienten, die einem der mehreren Untersucher zu irgendeinem Zeitpunkt als Alkoholiker verdächtig erschienen, wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Umgerechnet auf das Ausgangskrankengut beträgt der Anteil der Alkoholiker 20%. Bei der Nichtberücksichtigung der Alkoholiker richteten wir uns nur nach der Anamnese, wir haben keine Fremdanamnese erhoben. Bei der ersten Nachkontrolle betrug der Prozentsatz der Alkoholiker 11%. In der Literatur werden Zahlen von 5 - 52% genannt (6,24,35,60,73,76). Trotz des geringen Prozentsatzes unserer Alkoholiker glauben wir sagen zu können, daß wir unter unseren Patienten keine Alkoholiker hatten und meinen, daß hierfür der Ort der Untersuchung eine entscheidende Bedeutung hat. Der Unterschied zu anderen Kollektiven besteht darin, daß unsere Patienten aus Gegenden stammen, die keine ausgesprochenen Weinbaugebiete sind. Bei dieser erneuten Untersuchung bestätigte sich die Annahme, daß unser Krankengut nicht aus Alkoholikern bestand, durch den morphologischen Leberbefund: das Fehlen von Mallory-Körperchen im histologischen Bild sprechen dafür. Bode beschreibt, daß innerhalb weniger Wochen der Abstinenz auch ausgeprägte Zeichen einer Leberschädigung verschwinden können, dies ist auch im histologischen Bild z.B. Mallory-Körperchen der Fall (5). Unsere Leberbiopsien folgten jedoch sofort nach dem Untersuchungstermin, so daß diese Einschränkungen für unsere Patienten nicht in Frage kommen. Lediglich ein Patient mußte jetzt, weil er uns als Alkoholiker verdächtig erschien, aus dem Kollektiv ausgeschlossen werden. Da wir auch von Anfang an Diabe-

tiker ausgeschlossen hatten, führen wir die Genese der Fettleber bei unseren Patienten auf die Fettsucht zurück. Es ist neben der Übergewichtigkeit bei unseren Patienten keine eindeutige Ursache für die Leberzellverfettung nachzuweisen, vorausgesetzt, daß der geringe Alkoholkonsum unseres Kollektivs als Ursache für eine Leberzellverfettung außer Acht gelassen werden kann. Es muß allerdings angenommen werden, daß die Leberzellverfettung zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung schon längere Zeit bestanden hat.

Bei der ersten Cholesterinbestimmung ist zu sagen, daß die Werte der ersten Beobachtungszeit nicht ohne Weiteres mit den späteren Werten verglichen werden können, weil bei früheren Bestimmungen eine andere Füllungsart der Serumproteine angewandt wurde. Dies gilt wahrscheinlich auch für alle anderen Werte, wie beispielsweise für die Transaminasen, die bei der ersten und zweiten Untersuchung mit dem Photometer manuell bestimmt wurden und bei der vorletzten und letzten Untersuchung durch einen Autoanalyser bestimmt wurden.

Zur Glucosebelastung muß man sagen, daß die Deutsche Diabetes-Gesellschaft den oralen Glucosetoleranztest zur Prüfung einer diabetischen Stoffwechsellaage vorgeschlagen hat, der intravenöse sich allerdings früher in den pathologischen Bereich hineinbewegt (25).

Die Leberbiopsien wurden nach der Methode von Menges aus dem rechten Leberlappen entnommen, der immer homogen verfettet ist (31).

Diskussion:

Die Bedeutung einer Fettleber bei Patienten ohne Alkoholismus und ohne Diabetes mellitus ist umstritten. Es werden sowohl Übergänge in die Leberzirrhose, als auch zum Diabetes mellitus für möglich gehalten (2,35,71). Allerdings basieren beide Meinungen auf Einzelbeobachtungen. So wurde auch die Beobachtung von Schiff, Gall und Young, daß eine ausgeprägte Adipositas und Leberzellverfettung über neun Jahre hinweg nicht zu einer Leberzirrhose führte, an einem einzigen Patienten gemacht (64). Eine systematisch durchgeführte langfristige Verlaufsstudie bei Patienten mit gesicherter nichtalkoholischer und nichtdiabetischer Fettleber existiert außer dieser vorliegenden Studie unseres Wissens nicht. Auch die Studie von Hilden untersuchte ein gemischtes Kollektiv, welches auch Alkoholiker mit einschloß (28). Vergleicht man die Ergebnisse bei den laborchemischen und klinischen Untersuchungen bei den Patienten mit erstmals nachgewiesener mäßiger und ausgeprägter Fettleber, so ist folgendes auffallend:

Bei Patienten mit leichter Leberzellverfettung kommt es im Laufe der Zeit zu einer ständigen Gewichtszunahme, so daß das Übergewicht dieser Personengruppe mehr als das Doppelte des ursprünglichen Übergewichtes beträgt. Ebenso steigt der Nüchternblutzucker im Durchschnitt um 12 mg% an, der K-Wert bewegt sich in den verdächtigen Bereich hinein, die BSP-Retention steigt an. (p siehe bei den entsprechenden Tabellen) Ebenfalls sind die ursprünglich erhöhten Transaminasenwerte abgefallen, es ist hier allerdings möglich, daß die bei der ersten Punktion erhöhten Werte auf eine

andere Erkrankung zurückzuführen sind, die damals nicht eruiert werden konnte (33,49,62).

Bei Patienten mit nachgewiesener ausgeprägter Leberzellverfettung ist keine Gewichtszunahme festzustellen, der K-Wert bleibt ebenfalls konstant.

Von den 25 Patienten der Gruppe mit mäßiger Fettleber hatten bei dieser Untersuchung sieben einen Nüchternblutzucker von mehr als 100 mg%. Der höchste Blutzucker betrug 200 mg%, der niedrigste bei diesen sieben 104 mg%, mit einem K-Wert von 0,77. Wir haben aus diesen sieben Personen eine besondere Gruppe gebildet, und sie in einer Tabelle mit der Restgruppe verglichen. Dabei war folgendes auffallend: das Übergewicht der Diabetiker, welches zur Zeit der ersten Untersuchung nahezu gleich mit dem der Nichtdiabetiker gewesen war, hatte sich im Laufe der Beobachtungszeit kontinuierlich nach oben bewegt und lag jetzt bei $14 \pm 13,4$ %. Ferner waren die späteren Diabetiker im Schnitt 5,2 Jahre älter als die Nichtdiabetiker. Die Feststellung, daß unsere Diabetiker älter und adipöser als der Rest der Patienten war, deckt sich mit anderen Untersuchungen, die zeigen, daß ältere und übergewichtigere Personen leichter an Diabetes mellitus erkranken, als jüngere und normalgewichtige (48,77). So ist auch bei diesen Patienten anzunehmen, daß sie trotz mäßiger Fettleber an einer diabetischen Stoffwechselerkrankung litten, weil sie älter waren, als die Patienten mit ausgeprägter Leberzellverfettung. Alle sieben Patienten stammen aus dem Kollektiv mit mäßiger Leberzellverfettung, die Leberschädigung war also verhältnismäßig gering. Es

scheint also wahrscheinlich, daß das Ausmaß der Fettleber und der Glucosetoleranz (K-Wert) bei der ersten Untersuchung nicht unbedingt Aussagekraft für die eventuelle Entstehung eines Diabetes mellitus besitzt. Allerdings sind unsere Zahlen sehr gering, um daraus eindeutige Schlüsse ziehen zu können. Nach einer fast achtjährigen Verlaufszeit ist es bei sieben von unseren 45 Patienten zur Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellaage gekommen. Kalk berichtet, daß bei seinen Untersuchungen von 150 Patienten mit Leberzellverfettung unterschiedlicher Genese ebenfalls sechs nach Jahren einen Diabetes mellitus zeigten, allerdings macht er keine weiteren Angaben (35). Da Vergleichszahlen über die Häufigkeit der Entstehung eines Diabetes mellitus bei Patienten ohne histologisch gesicherte Leberzellverfettung nicht existieren, kann über die pathophysiologische Bedeutung der Fettleber für die Entstehung eines Diabetes mellitus keine Aussage gemacht werden. Es geht aus den Ergebnissen hervor, daß dem Ausmaß der Leberzellverfettung keine prognostische Bedeutung hinsichtlich eines Diabetes zukommt, da die Häufigkeit des Diabetes bei Patienten mit ausgeprägter Leberzellverfettung geringer als bei Patienten mit mäßiger Leberzellverfettung ist.

Ebenso wie andere Autoren fanden wir kein Fortschreiten der Leberzellverfettung in Richtung auf eine chronisch-entzündliche Lebererkrankung, weder histologisch (60, 64) noch szintigraphisch.

Unsere Patienten sind insgesamt knapp 8 Jahre von uns untersucht worden. Das durchschnittliche Untersuchungsalter betrug 56 Jahre. Wir glauben sagen zu können, daß die Leberzellverfettung bei allen unseren

Patienten schon länger bestanden hat, die relative Symptomarmut führt die Patienten in den seltensten Fällen zum Arzt. Wir sind also der Meinung, daß bei der überwiegenden Mehrzahl unserer Patienten eine Fettleber seit mehr als einem Jahrzehnt vorliegt. Während dieser seit über einem Jahrzehnt bestehenden Fettleber ist es bei keinem unserer Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 56 Jahren zur Ausbildung einer chronisch-entzündlichen Lebererkrankung gekommen. Wir meinen feststellen zu können, daß auch eine über einen langen Zeitraum hinweg bestehende Leberzellverfettung bei nicht alkoholisch bedingter Fettleber nicht zu einer Leberzirrhose führt, vorausgesetzt, daß eine weitere Schädigung der Leber nicht hervorgerufen wird. Die Bedeutung einer lange bestehenden Leberzellverfettung für die Bedeutung einer diabetischen Stoffwechselerkrankung bedarf einer längeren Beobachtungsdauer als acht Jahre. Diejenigen unserer Patienten, die einen Diabetes mellitus entwickelt haben, waren durchschnittlich 5,2 Jahre älter als die Nichtdiabetiker. Eine noch länger dauernde prospektive Studie könnte hier weitere Klärung bringen. Wir sind allerdings der Meinung, daß es wegen des zum Teil schon sehr hohen Lebensalters unserer Patienten wenig sinnvoll ist, diese Studie weiter fortzusetzen.

Zusammenfassung:

Von den 65 in der Arbeit von Sahrhage (62) untersuchten Patienten konnten 45 noch zwei Jahren ein weiteres Mal untersucht werden. Bei allen Patienten wurde neben einer klinischen Untersuchung

folgende Daten bestimmt: Grad der Übergewichtigkeit, Aktivität der Transaminasen und alkalischen Phosphatase, BSP-Retentionswert nach 45 Minuten, Elektronhorese, Bilirubin, Cholesterin, Nüchternblutzucker und Glucoseassimilationskoeffizient. Bei 27 Patienten konnte ein Leber-Milz-Szintigramm durchgeführt werden. Wir haben alle Patienten mit ausgeprägter Fettleber, die bei der letzten Untersuchung erfasst worden waren, erneut untersucht, die Hälfte von ihnen wurde noch einmal leberpunktiert. Alle Werte wurden mit denen der ersten Beobachtungsperiode (nach 38 Monaten) und mit denen der zweiten Beobachtungsperiode (nach 66 Monaten) verglichen. Somit betrug die Beobachtungszeit unserer prospektiven Studie 91 Monate. Bei sieben Patienten hatte sich inzwischen ein Diabetes mellitus eingestellt. Ein Übergang in eine chronisch-entzündliche Lebererkrankung oder Leberzirrhose konnte auch jetzt nach knapp achtjähriger Verlaufszeit nicht festgestellt werden, weder szintigraphisch noch histologisch. Die Leberfunktionswerte haben sich nicht geändert. Wir sind der Meinung, daß eine auch über lange Zeit hinweg bestehende Leberzellverfettung nicht alkoholischer und nicht diabetischer Genese nicht zur Leberzirrhose führt.

Literatur

1. Avenarius H.J.: Alkoholfettleber und Sekundärschaden
Med.Mat.Nordmark 19 Nr.5 (1967)
2. Baier H., Knick B., v.d.Emden A., Ruckes J.: Fettleber, Fettsucht und latenter Diabetes.
Med.Welt 1813 (1964)
3. Beringer A., Thaler H.: Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Fettleber.
Dtsch.med.Wschr. 95 : 836 (1970)
4. Bode Chr.: Zur Pathogenese der durch Alkohol induzierten Fetteinlagerung in die Leber.
Goebell H.: Klin.Wschr. 49 : 1201 (1970)
5. Bode Chr., Wöltge E., Kahm O., Korb G.: Leberschäden bei chronischen Alkoholikern mit und ohne Delirium tremens.
Dtsch.med.Wschr. 101, 1081 (1976)
6. Böhle E.: Alkohol und Fettleber.
Internist, 9, 247, (1968)
7. Böttner H.: Alkoholismus, Fettleber und Leberzirrhose
Med.Welt 19 : 2857 (1968)
8. Böttner H.: Leberzirrhose und Fettleberbefunde in unserem Krankengut.
Med.Klinik 58 : 2143 (1963)
9. Brühl W.: Zur Pathogenese der Fettleber
Med.Welt 27 : 1527 (1965)
10. Bublitz G.: Zur Problematik des "normalen Leberszintigramms".
Fortschr. Röntgenstr. 118,5 (1973) 578
11. Chaikoff L., Connor C., Biskind B.: Fatty infiltratin and cirrhosis of liver in depancretized dogs maintained with insulin.
Amer.J.Path. 14 : 101 (1938)
12. Conard V.: "Mesure de l'assimilation du glucose: bases theoretiques et applications cliniques
Acta gastroent. belg. 18 : 655 (1955)
13. Connor C.: Fatty infiltration of liver and development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism.
Amer.J.Path. 14 : 347 (1938)

14. Creutzfeldt W., Frerichs H., Sickinger K.: Liver diseases and diabetes mellitus in Progress in Liver diseases III (Popper and Schaffner)
v.371, Grune & Stratton, New York (1970)
15. Creutzfeldt W.: Klinische Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Leber.
Acta hepatospl. 6 : 156, 1959
16. Dible J.: Degeneration, necrosis and fibrosis in the liver.
Brit.med.J. 4717 : 833
17. Dickerhoff R.: Der diagnostische Wert von Laparaskopie und Blindpunktion der Leber.
Dissertation Marburg 1969
18. Dölle W., Martini G.A.: Gelbsucht mit Verschlusssyndrom als Leitsymptom bei Virushepatitis, Arzneimittel-schäden, in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen.
Acta hepatosplen.6 (1959) 225
19. Dölle W., Martini G.A.: Zusammenstellung von Arzneimitteln, die Leberschädigung mit und ohne Gelbsucht verursachen können.
Acta hepatosplen. 73, 1961
20. Ferrante W., Maxfield W.: Comparison of the diagnostic accuracy of liver-scans, liverfunction tests and liver biopsies.
South med.J. Vol.61, No. 12 1255 (1968)
21. Fuchs T., Immich H., Nedden : Quantitative Beziehungen zwischen sero-chemischen Befunden, Verfettungsgrad der Leber, Alkoholkonsum und Körpergewicht in einem diabetischen und nichtdiabetischen Kollektiv mit Leberverfettung.
Med.Welt 22/10:392 (1971)
22. Gallbraith H., Kaucher M., Button V., Williams: Arch. Biochem. Rd.3, 202, 1943 zitiert in Popper: Die Leber: Struktur und Funktion
G.Thieme Verlag 1961
23. Gerok W.: Pathogenese, Diagnose und Therapie der Fett-leber
Med.Welt 862 (1973)
24. Gros H.: Ätiologie und klinische Befunde der Fettleber
Med. Klinik 60 1965, 125

25. Hausmann L., Schubotz R., Born H., Kaffarnik H.: Kohlenhydrat-toleranz und Insulinsekretion bei Patienten mit Leberzellverfettung
Schweiz.med.Wschr.103, 1002 - 1007 (1973)
26. Hausmann L., Schubotz R., Zöfel P., Kaffarnik H.: A statistical comparison between different tests for the diagnosis of latent diabetes and their clinical relevance.
Acta diabetol.lat.Vol XII (1975) No.2
27. Henneke A., Südhof H.: Leberbeteiligung bei Gicht
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 59
28. Hilden M.: Fatty liver persisting up to 33 years.
Acta med.scan.Vol.194 p.485 (1973)
29. Holzbach Th.: Hepatic lipid in morbid obesity.
The New Engl.J. of Med. Feb.1974 296
30. Hoyumpa A., Greene H., Dewey G., Schenker S.: Fatty liver: biochemical and clinical considerations.
Digestive Diseases, Vol. 20, No.12 (Dec.1975)
31. Irsigler K.: Zur Neutralfettbestimmung im Biopsiematerial der menschlichen Leber.
Klin. Wschr. 46 : 432 (1968)
32. Isselbacher K.: Metabolic effects of alcohol on the liver.
New Engl.J.of Med.Vol. 270 No.7 351 (1968)
33. Jordan G.: Mehrjährige klinische Verlaufsstudie über 103 Patienten mit bioptisch gesicherter Fettleber, jedoch nicht alkoholischer und nicht diabetischer Genese
Dissertation Marburg 1973
34. Kaffarnik H.: Über die Treffsicherheit von Laboruntersuchungen in der Diagnostik der Fettleber.
Münch.med.Wschr.Nr.4,199 1967
35. Kalk H.: Über die Fettleber
Münch.med.Wschr.23, 1141,1965
36. Kalk H.: Über die Fettleber des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes.
Schweiz.med.Wschr.43:1147 (1959)
37. Kalk H.: Über die Beziehungen zwischen Fettleber und Diabetes.
Dtsch.med.Wschr.84 1898 (1959)

38. Kern W.: Fatty metamorphosis of the liver in morbid obesity.
Arch. of Path. Nov. 1973 Vol.96, 342
39. Knick B.: Korrelationen zwischen latent diabetischer Stoffwechsellaage, Adipositas und Steatosis hepatis.
Dtsch.med.Wschr.29 1287 (1965)
40. Kruse-Jarres J.: Zum intravenösen Glucosetoleranztest.
Dtsch.med.Wschr.36, 1425 (1971)
41. Kuntz E.: Die Fettleber
Münch.med.Wschr.49, 1540 (1971)
42. Leevy C.: Clinical diagnosis, evaluation and treatment of liver disease in alcoholics.
Federation Proceedings, Vol.26, No.5 Sept.1967
43. Leevy C.: Nutritional deficiencies in liver disease.
Med.Clin.of North Amer.Vol.154, No.2 (1970)
44. Lelbach W.: Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Alkohol-Leberschäden.
Dtsch.med.Wschr.97, 1435 (1972)
45. Lelbach W.: Zur leberschädigenden Wirkung verschiedener Alkoholika.
Dtsch.med.Wschr.6, 233 (1967)
46. Lelbach W.: Leberschäden bei chronischem Alkoholismus.
Acta hepatocolica.6, Vol 13, 3216, 1966
47. Lieber C.: Liver Disease and Alcohol: Fatty liver, Alcohol hepatitis, cirrhosis and their Interrelationship.
Ann.New York Acad. 252 : 63, 1975
48. Lingelbach H.: Vergleichende Untersuchungen mit dem Tolbutamid-Test und dem intravenösen Glucose-Toleranz-Test über die Häufigkeit diabetischer Stoffwechselstörungen bei Herzinfarktpatienten.
Dissertation Marburg 1969
49. Massarat S., Jordan G., Sahrhage G., Korb G., Bode C., Dölle W.: Five-year Follow-up Study of Patients with Nonalcoholic and Nondiabetic Fatty Liver
Acta hepatogastroent.21 (1974) 176
50. Mc Affee: Diagnostic Value of Scintillation Scanning of the liver
Arch. of int. Med. Vol.116, p.95, 1965

51. Martini G.A.: Krankheitsbilder bei Leberschädigung durch Alkohol
Dtsch.med.Wschr.18, 793 (1965)
52. Mehnert H.: Zur Prüfung der oralen Glucosetoleranz
Dtsch.med.Wschr.97, 1763 (1972)
53. Morita A.: D-Galaktosamine Induced Fatty liver: II.Analyses of hepatic Lipid Compositios.
Lipids, Vol.8, No.10, p.553 (1973)
54. Moschkowitz E.: Arch. of Path.Chicago 45 : 187 (1948) zitiert aus Thaler: Fettleber, ihre Ursachen und Begleiterkrankungen.
Dtsch.med.Wschr.87:1049 (1962)
55. Müting D.: Pathogenese, Klinik und Biochemie der Fettleber.
Dtsch.med.Wschr.14, 733 (1973)
56. Popper H.: Postnecrotic Cirrhosis in Alcoholics.
Gastroenterology, Vol.39, No.6 (1960)
57. Rausch F.: Diabetes und Leber.
Deutsches Ärzteblatt, 23, 1533 (1973)
58. Reye R.: Encephalopathy and Fatty Degeneration of the Viscera A Disease Entity in Childhood.
Lancet Vol.2.749 (1963)
59. Robbers H.: Differentialdiagnose der diabetischen und alkoholischen Fettleber.
Dtsch.med.Wschr.93, 112 (1968)
60. Rösch D., Weise J.: Vergleichende Untersuchungen bei Fettlebern verschiedener Ätiologie und Stadien hinsichtlich der Klinik und Funktionsdiagnostik
Acta hepatosplen.Vol.18, No.2, 104 (1971)
61. Rommel K.: Diagnostik der Fettleber.
Med.Welt, 2743 (1967)
62. Sahrhage G.: Fünfjährige Verlaufsstudie bei Patienten mit bioptisch gesicherter Leberzellverfettung ohne Alkoholismus und ohne manifesten Diabetes mellitus.
Dissertation Marburg 1974
63. Schaffner F.: Gelbsucht bei Alkoholikern mit Fettleber.
Med.Klinik, Nr.19:857 (1962)
64. Schiff L., Gall E., Young P.: Serial Needle Biopsies in a Patient With Fatty Liver
Gastroenterology 34:135 (1958)

65. Schmidt E., Schmidt F.W.: Classification of acute and chronic liver diseases Scand.J.Gastroent. Suppl.19 (1973)
66. Schulze B., Kaffarnik H.: Biochemische Grundlagen der gestörten Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei Diabetes mellitus.
Klin.Wschr.48, 1147 (1970)
67. Scriba P.: Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus.
Dtsch.med.Wschr.16, 753 (1966)
68. Takac A.: Leberverfettung bei Diabetes mellitus.
Münch.med.Wschr.23, 1148 (1965)
69. Teichmann W.: Zur Klinik von Leberverfettung und Fettleber
Ztschr.Inn.Med. 22:509 (1967)
70. Thaler H.: Antwort auf Fragen aus der Praxis
Dtsch.med.Wschr.1802 (1975)
71. Thaler H.: Fatty Liver Steatosis-Cirrosis,
Acta hepatogastroent.Vol.22, No.5 (1975)
72. Thaler H.: Die Diagnose der Fettleber.
Dtsch.med.Wschr. 91:2171 (1966)
73. Thaler H.: Die Fettleber, ihre Ursachen und Begleiterkrankungen.
Dtsch.med.Wschr. 87:1049 (1962)
74. Thaler H.: Alkohol und Leberschaden
Dtsch.med.Wschr. 23:1213 (1969)
75. Thaler H.: Die Fettleber und ihre pathogenetische Beziehung zur Leberzirrhose.
Virchows Arch.path.Anat.335, 180 (1962)
76. Thaler H.: Die Fettleber und ihre Probleme.
Internist 1: 21 (1966)
77. Thaler H.: Leberzellverfettung und Fettleber aus morphologischer Sicht.
Leber, Magen, Darm Bd. 1:3:105 (1971)
78. Trautwein H.: Herzinfarkt, diabetische Stoffwechsellaage und Lipidwerte.
Med.Klinik 62:364 (1967)

79. Ulbricht J.: Die prädiabetische und hepatische Kohlenhydratstoffwechselstörung
Med.Welt 8:402 (1965)
80. Wasastjerna C.: Fatty Liver in Diabetes.
Acta med. Scand. 191, 225 (1972)
81. Wewalka F.: Pathologie und Klinik der Fettleber.
Munch.med.Wschr.Nr. 1:35 (1963)
82. Wissenschaftliche Tabellen: J.R.Geigy AG.Pharma, 7.Aufl.
(Basel 1968)
83. Wittmann J.: Über die Diagnose und Prognose der Fettleber.
Wiener Ztschr.Inn.Med. 48:203 (1967)

Lebenslauf

Am 7. Juni 1948 wurde ich als Sohn des Landgerichtsrats Martin Asholt und seiner Ehefrau Maria, geb. Haberkorn in Brackwede/ Westf. geboren. Von 1955 - 1959 besuchte ich die Grundschule in Brackwede, anschließend das Ratsgymnasium in Bielefeld, wo ich 1968 das Abitur ablegte. Im Wintersemester 68/69 studierte ich zunächst Naturwissenschaften in Marburg und wechselte ein Semester später zur medizinischen Fakultät über. Das Vorphysikum legte ich 1970, das Physikum 1972 ab. Nach dem ersten klinischen Semester wechselte ich für das Sommersemester 1973 nach Wien, um im Wintersemester 1973/74 wieder das Studium in Marburg aufzunehmen. Im Dezember 1975 bestand ich das medizinische Staatsexamen in Marburg. Während des internistischen Teils meiner Medizinalassistentenzeit habe ich an der medizinischen Poliklinik in Marburg gearbeitet, während des chirurgischen Teils an der unfallchirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten in Bielefeld. Momentan arbeite ich als Medizinalassistent in der Frauenklinik der Städtischen Krankenanstalten in Bielefeld. Seit Ende März dieses Jahres bin ich mit meiner Frau Angelika, geb. Kornacher verheiratet.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten in Marburg:

Amon, Aurich, Berendes, Blenke, Bode, Bommer, Buchholz, Busch, Castenholz, Daume, Dehnicke, Dimroth, Dittrich, Dölle, Egbring, Fissner, Eschenbach, Exner, Friedrich, Graul, Gerdes, Ganz, Glanz, Hildebrandt, Hort, Hilgermann, Havemann, Hardwig, Hamelmann, Heß, Ihm, Jacob, Joseph, Kaffarnik, Karlson, Klaus, Kleinsasser, Koecke, Koransky, Kuni, Lütcke, Linneweh, Mannheim, Martini, Massarat, Neurath, Nultsch, Oepen, Petry, Potig, Pots, Reim, Rieken, Rodeck, Rohen, Schachtschabel, Schaumlöffel, Schiff, Schmid, Schmitz-Moormann, Schneider, Scriba, Siegert, Straub, Strohmeier, Stutte, Uhlarik, Walcher, Wehrmeier, Wendt, Wesemann, Willenbockel.

In Wien:

Asnerger, Deutsch, Fuchsig, Holzner, Husslein, Kratochwil, Langer, Novtny, Obiditsch-Mayer, Slezak, Tappeiner



